

Title	Prostate-specific antigen値(Tandem-R)に基づいたSystematic biopsyの適応
Author(s)	山口, 史朗; 馬場, 良和; 内藤, 克輔
Citation	泌尿器科紀要 (1997), 43(9): 641-645
Issue Date	1997-09
URL	http://hdl.handle.net/2433/116033
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Prostate-specific antigen 値 (Tandem-R®) に基づいた Systematic biopsy の適応

周東総合病院泌尿器科 (部長 : 馬場良和)

山口 史朗, 馬場 良和

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 内藤克輔教授)

内 藤 克 輔

SYSTEMATIC ULTRASOUND GUIDED TRANSRECTAL CORE PROSTATE BIOPSY BASED ON SERUM LEVEL OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN

Shiro YAMAGUCHI and Yoshikazu BABA

From the Department of Urology, Shuto General Hospital

Katsusuke NAITO

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

Between August 1995 and June 1996, a total of eighty Japanese men underwent ultrasound guided systematic biopsy of the prostate. Sixty-six men were clinically suspected of having prostatic cancer by elevated serum PSA (Tandem-R® kit) value or digital rectal examination (DRE). Overall, 63 of the 80 (78.8%) men had elevated serum PSA with normal DRE and 30 of the 80 men (37.5%) had prostatic cancer. In patients with PSA values of 0 to 4.0 ng/ml, 4.1 to 10.0 ng/ml and 10.1 ng/ml or more, the positive predictive value of PSA was 33.3%, 23.3% and 66.7%, respectively. In patients with PSA levels of 4.1–10.0 ng/ml, the positive predictive values of digital rectal examination, transrectal ultrasonography and PSA density were 30.0%, 28.0% and 31.8%, and the false-negative rates were 20.0%, 0% and 0%, respectively. Along with the findings of transrectal ultrasonography and PSA density, estimation of PSA value and abnormal findings of digital rectal examination may help minimize the number of biopsies in patients with PSA values of 4.1–10.0 ng/ml. Systematic biopsies were performed without major complications. The biopsy missed the cancer in 4.6%.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 641–645, 1997)

Key words : Prostate cancer, PSA, PSAD, Systematic biopsy

緒 言

前立腺癌の早期発見のために前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen : PSA) と直腸診 (digital rectal examination : DRE) の所見に基づいて, systematic biopsy を施行することで, 近年, 前立腺癌が高率に発見されるようになった¹⁾

PSA kit として数多くの種類が臨床的に用いられているが, 国際的に最も汎用されているのは Tandem-R kit²⁾ である. しかし, 本邦においては Tandem-R kit が汎用されているとは言えない. 今回, われわれは Tandem-R kit を用いて PSA 値を測定し, systematic biopsy を施行し, 前立腺癌の診断率を検討した. また, Tandem-R kit による PSA 値, 特に 4.0~10.0 ng/ml において前立腺癌診断の sensitivity と specificity は低値であり³⁾, gray zone と呼ばれている. 今回, われわれの症例を retrospective に検討

し, 経直腸的超音波断層法 (transrectal ultrasonography : TRUS), PSA density (PSAD)³⁾ を前立腺癌診断法に加えることにより systematic biopsy の適応を限定することが可能かどうかを検討した.

対 象 と 方 法

1995年8月から1996年6月までに周東総合病院泌尿器科を受診した患者の中で前立腺肥大症または前立腺癌を疑った80例を対象とした.

全例に PSA 測定と DRE を施行し, DRE, PSA 値のいずれかに異常所見が認められた66例に systematic biopsy を施行した. 年齢は41歳から92歳, 平均75歳であった. また, DRE, PSA 値のいずれにも異常所見は認められないが, 前立腺肥大症に対する手術を希望した14例にも systematic biopsy を施行した. 年齢は, 67歳から83歳, 平均は74歳であった.

PSA は, RIA 法, Tandem-R kit (cut off 値 4.0

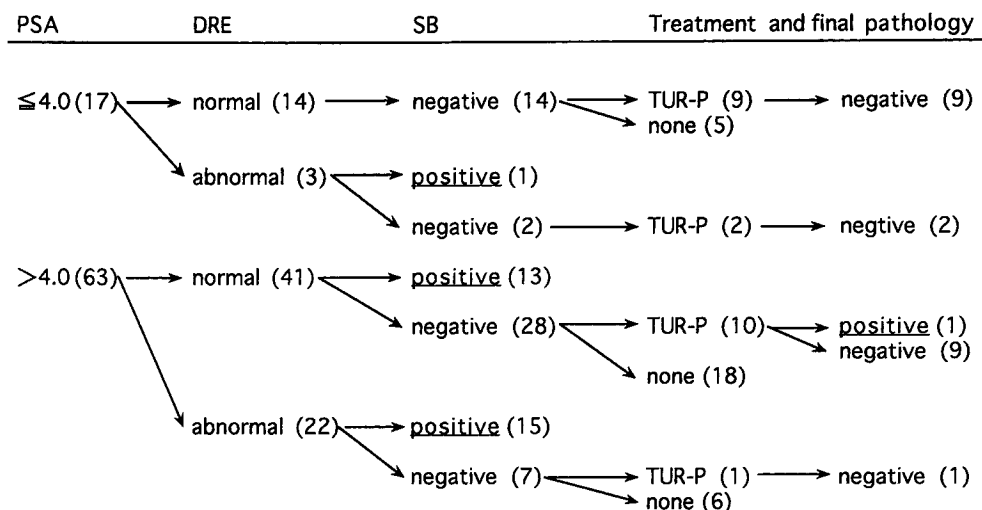


Figure. Cancer-positive cases according to the diagnostic algorithm and final pathology after treatment. PSA: prostate-specific antigen, DRE: digital rectal examination, SB: systematic biopsy, positive: cancer-positive, negative: cancer-negative, TUR-P: transurethral resection of the prostate.

ng/ml) を用いて測定し, cut off 値より上昇している場合を異常とした. DRE は一人の医師が行い, 前立腺部に硬結を触知するか, あるいは表面が不整で前立腺癌を強く疑った場合を異常所見とした.

TRUS は, アロカ社製 SSD2000 超音波診断装置を用い, 経直腸的にバイプレーン探触子にて前立腺部を観察し, 低エコー域, 内部エコーの不均一, 被膜の不整が認められた場合を異常所見とした.

PSAD は, PSA 値を前立腺体積で除して算出し, 0.15以下を正常とした. 前立腺体積 (V) は TRUS 観察下に, sagittal plane にて前後径 (L), 上下径 (H) を, transverse plane にて左右径 (W) を測定し, $V=0.52 \times L \times W \times H$ として算出した³⁾

なお, TRUS と PSAD は80例全例施行し, また systematic biopsy 施行時に行ったものであり, 今回の生検決定項目ではない.

Systematic biopsy の方法は入院の上, 仙骨部硬膜外麻酔を行い TRUS 観察下にバード社製 biopsy gun を用い, 18 G 針にて経直腸的に前立腺組織を採取した. 前立腺組織の採取部位は peripheral zone を中心に前立腺の底部, 中間部, 尖部の左右より組織を採取し, 合計6カ所とした. TRUS で異常が認められた部位や, 直腸診にて硬結を触知した部位も追加採取 (directed biopsy) した.

Systematic biopsy 施行後は抗生物質と止血剤の投与を行い, 一晚入院の上で経過観察を行い翌日, 血尿, 発熱等の異常所見が認められなければ退院させた.

結 果

DRE, PSA 値のいずれにも異常所見が認められず, 前立腺肥大症に対する手術を希望した14例に

systematic biopsy を施行したが, 前立腺癌は認められなかった (Figure). 14例中5例は systematic biopsy の結果より手術を希望せず, 最終的には9例に経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を施行した. しかし, その切除標本からも前立腺癌は認められなかった.

PSA 値は 4.0 ng/ml 以下であったが, DRE にて異常が認められた3例中1例 (33.3%) において systematic biopsy により前立腺癌が認められた. 残りの2例には TUR-P が施行されたが, 前立腺癌は認められなかった. PSA 値が 4.0 ng/ml を超えるが DRE 所見が正常であった41例中13例 (31.7%) に systematic biopsy にて前立腺癌が認められた. また, systematic biopsy にて前立腺癌が認められなかった28例中10例に TUR-P が施行され, 1例に前立腺癌が認められた. この症例の clinical stage は A2 であった. また, PSA 値が 4.0 ng/ml を越え, かつ DRE にて異常が認められた22例中15例 (68.2%) に systematic biopsy にて前立腺癌が認められた. systematic biopsy にて前立腺癌が認められなかった7例中1例に TUR-P が施行されたが前立腺癌は認められなかった.

Systematic biopsy にて前立腺癌が認められた3例に根治的前立腺全摘術を施行し, 3例とも術後の標本から前立腺癌が認められた. systematic biopsy にて前立腺癌が検出されなかった22例に TUR-P が施行され, 1例に前立腺癌が認められた. 以上より systematic biopsy の sensitivity は75.0%, specificity は100%, positive predictive value (PPV) は100%であった.

DRE, PSA 値のいずれかに異常所見が認められた66例において, DRE, PSA, TRUS, PSAD の単一

検定での前立腺癌の診断率を検討した (Table 1).

DRE で異常所見が認められた 25 例中 16 例 (64.0%) に前立腺癌が認められた. また, 異常所見が認められなかった 41 例中 14 例 (34.1%) に前立腺癌が認められた. 14 例中 13 例は systematic biopsy にて発見され, 1 例は systematic biopsy にて前立腺癌が検出されず TUR-P を受けた 10 例中より発見された. すなわち DRE にて異常所見が認められなかった 41 例中 systematic biopsy にて 13 例に前立腺癌を発見した

Table 1. Positive biopsy stratified by digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA value, and PSA density

Parameters		Prostate Cancer	
DRE ^{#1}	abnormal	16/25	(64.0%)
	normal	14 ^{#5} /41	(34.1%)
PSA ^{#2}	>4.0	29 ^{#5} /63	(46.0%)
	4.1-10.0	7/30	(23.3%)
	10.1-20.0	7/14	(50.0%)
	>20.0	15/19	(78.9%)
TRUS ^{#3}	≤4.0	1/ 3	(33.3%)
	abnormal	29 ^{#5} /54	(53.7%)
PSAD ^{#4}	normal	1/12	(8.3%)
	>0.15	30 ^{#5} /56	(53.6%)
		0/10	(0.0%)

No. of Prostatic cancer/Total No. of Biopsies (%)

#1 DRE: digital rectal examination

#2 PSA: prostate specific antigen (ng/ml) (Tandem-R kit)

#3 TRUS: transrectal ultrasonography

#4 PSAD: prostate specific antigen density

#5 one patient detected by transurethral resection of the prostate and others detected by systematic biopsy

が, 少なくとも 1 例 (7.1%) は検出できなかった.

以上より, DRE の sensitivity は 53.3%, specificity は 75.0%, PPV は 64.0% であった.

PSA 値が cut off 値 4.0 ng/ml を超えた症例は 66 例中 63 例 (95.5%) であった. そのうち 29 例 (46.0%) に前立腺癌が認められた. 29 例中 28 例は systematic biopsy にて, 1 例は TUR-P にて前立腺癌が認められた. PSA 値が 4.0 ng/ml 以下の 3 例中 1 例 (33.3%) に前立腺癌が認められた. 以上より, PSA 値の sensitivity は 96.7%, specificity は 5.6%, PPV は 46.0% であった.

TRUS にて 66 例中 54 例 (81.8%) に異常所見が認められた. そのうち 29 例 (53.7%) に, 前立腺癌が認められた. 29 例中 28 例は systematic biopsy にて, 1 例は TUR-P にて前立腺癌が認められた. TRUS に異常所見を認めなかった 12 例中 1 例 (8.3%) に前立腺癌が認められた. 以上より TRUS の sensitivity は 96.7%, specificity は 30.6%, PPV は 53.7% であった.

PSAD が 0.15 を超える症例は 66 例中 56 例 (84.8%) であった. そのうち 30 例 (53.6%) に前立腺癌が認められた. 30 例中 29 例は systematic biopsy にて, 1 例は TUR-P にて前立腺癌が認められた. PSAD が 0.15 以下の 10 例には, 前立腺癌は認められなかった. 以上より, PSAD の sensitivity は 100%, specificity 27.8%, PPV は 53.6% であった.

さらに詳細に検討すると, PSA 値が 4.1~10.0 ng/ml であった 30 例中 7 例 (23.3%) に, PSA 値が 10.1~20.0 ng/ml であった 14 例中 7 例 (50.0%) に, さらに PSA 値が 20.0 ng/ml を超えた 19 例中 15 例 (78.9%) に前立腺癌が認められた. PSA 値が 10.1~

Table 2. Positive/negative predictive value stratified by PSA value compared with digital rectal examination, transrectal ultrasonography, and PSA density

PSA ^{#1}	≤4.0	4.1-10.0	10.1-20.0	>20.0
DRE ^{#2}				
abnormal	1/3 (33.3)	3/10 (30.0)	2/ 2 (100)	10/10 (100)
normal	0/0 (0)	4/20 (20.0)	5 ^{#5} /12 (41.7)	5/ 9 (55.6)
TRUS ^{#3}				
abnormal	1/1 (100)	7/25 (28.0)	7 ^{#5} /12 (58.3)	15/16 (93.8)
normal	0/2 (0)	0/ 5 (0)	0/ 2 (0)	1/ 3 (33.3)
PSAD ^{#4}				
>0.15	1/1 (100)	7/22 (31.8)	7 ^{#5} /14 (50.0)	15/19 (78.9)
≤0.15	0/2 (0)	0/ 8 (0)	0/ 0 (0)	0/ 0 (0)

No. of Prostatic cancer/Total No. of Biopsies (%)

#1 PSA: prostate specific antigen (ng/ml) (Tandem-R kit)

#2 DRE: digital rectal examination

#3 TRUS: transrectal ultrasonography

#4 PSAD: prostate specific antigen density

#5 one patient detected by transurethral resection of the prostate and others detected by systematic biopsy.

20.0 ng/ml で前立腺癌が認められた7例中6例は systematic biopsy にて、1例は TUR-P にて認められた。

PSA 値と DRE, PSA 値と TRUS, PSA 値と PSAD の併用による前立腺癌の診断率を検討した (Table 2)。

PSA 値と DRE の併用群では、PSA 値が 4.1~10.0 ng/ml であり DRE で異常所見が認められた10例中3例 (30.0%) に前立腺癌が認められ、DRE で異常所見が認められなかった20例中4例 (20.0%) にも前立腺癌が認められた。

PSA 値と TRUS の併用群では、PSA 値が 4.1~10.0 ng/ml であり TRUS で異常所見が認められた25例中7例 (28.0%) に、前立腺癌が認められ、TRUS で異常所見が認められなかった5例には前立腺癌が認められなかった。

PSA 値と PSAD の併用群では、PSA 値が 4.1~10.0 ng/ml であり PSAD が0.15 を超えた22例中7例 (31.8%) に前立腺癌が認められ、PSAD が0.15 未満での8例には前立腺癌が認められなかった。

考 察

前立腺癌診断における TRUS 観察下での systematic biopsy は、安全で⁴⁾診断率が高い手技と言われている⁵⁾ 今回のわれわれの検討では、systematic biopsy を施行した80例において、2日以上続く発熱、血尿、血便等の入院の延長が必要となる重篤な合併症は認められなかった。しかし、TRUS 観察下で生検を施行したにもかかわらず、生検針が膀胱壁を貫通し一時的に肉眼的血尿が認められた症例もあり、注意深い操作が必要と思われた。一方、PSA 値や DRE 所見とかかわりなく systematic biopsy にて前立腺癌が認められず、前立腺肥大症として TUR-P を施行した22例中1例 (4.6%) に前立腺癌が認められた。Hodge ら⁵⁾は peripheral zone と transitional zone の一部が採取される systematic biopsy に加えて、TRUS での hypoechoic lesion も生検 (directed biopsy) すると systematic biopsy のみでは4%の前立腺癌を見逃すと報告しているが、われわれも directed biopsy を加えたが、少なくとも4.6%の前立腺癌を見逃したことになる。このような見逃しがあるため、peripheral zone biopsy で前立腺癌が認められないが、PSA 高値が持続するような症例には transition zone biopsy⁶⁾を推奨する報告もあり、このような症例における transition zone の生検も検討されるべきである。

PSA 値測定は前立腺癌のスクリーニングにおいて欠かせない検査であり、PSA kit も数多くの種類があるが、国際的に汎用されているのは Tandem-R kit

である。PSA 値をスクリーニング検査として用い、systematic biopsy で確定診断をおこなった成績は、本邦でも数施設から報告されている⁷⁻⁹⁾。今回のわれわれの成績では、PSA 値測定による PPV は、4.0 ng/ml 以下で33.3%、4.1~10.0 ng/ml で23.3%、10.1~20.0 ng/ml で50.0%、20.0 ng/ml を超える症例では78.9%であった。また、PSA 値が 10.1 ng/ml 以上での PPV は66.7%であった。Ellis ら¹⁰⁾は、DRE と PSA 値測定でスクリーニングを行い、systematic biopsy で確定診断を行っているが、PSA 値 (Tandem-R kit) 測定による PPV は、PSA 値が 4.0 ng/ml 以下で11.7%、4.1~10.0 ng/ml で21%、10.0 ng/ml を超える症例で57%である。また、米国の多施設共同研究¹¹⁾では、PSA 値 (Tandem-R kit または Tandem-E kit) 測定でスクリーニングを行い、quadrant biopsy で確定診断を行っているが、PSA 値 (Tandem-R kit または Tandem-E kit) の PPV は、PSA 値が 4.0 ng/ml 以下で10.0%、4.1~9.9 ng/ml が26.1%、10.0 ng/ml 以上で52.9%と報告している。PSA 値による前立腺癌のスクリーニングの結果は、今回のわれわれの成績と上記の報告に大きな相違はなく、本邦でも欧米と同様の成績が期待できると思われた。しかし、今回の検討では PSA 値の specificity が5.6%ときわめて低値であったが、この理由としては検討症例66例中、PSA 値が 4.0 ng/ml 以下の症例がわずかに3例と少なかったことによると思われる。症例を重ねれば specificity は向上すると思われる。

今回、われわれの報告は DRE または PSA 値 (Tandem-R kit) のいずれかで異常所見が認められた症例を systematic biopsy の適応とした。しかし、PSA 値 (Tandem-R kit) が 4.0~10.0 ng/ml において前立腺癌診断の sensitivity と specificity は低値であり、gray zone とも呼ばれている。このため、PSA 値の gray zone にあるすべての症例を systematic biopsy の適応とすることは異論がある。このため、PSAD, PSA velocity, PSA の年齢別の正常値を設定するなど¹²⁾して不必要な systematic biopsy を行わないようにする試みもなされている。

今回のわれわれの成績では、DRE, PSA のいずれかに異常所見が認められた66例中、TRUS で異常所見が認められなかった12例中1例 (8.3%) に前立腺癌が認められただけで偽陰性率は低かった。さらに PSA 値と TRUS の併用群では PSA 値の gray zone での併用群の PPV は28.0%で、偽陰性率は0%であり、gray zone での PSA 単独群の PPV 23.3%より成績が良かった。

Benson ら³⁾が提唱しているように、PSAD の cut off 値を0.15 として検討すると PSAD 単独群では、

PPV は53.6%となっており, PSA 単独群の PPV 46.0%より成績が良かった. さらに PSA と PSAD 併用群では PSA 値の gray zone での併用群の PPV は31.8%で, 偽陰性率は0%でこれも PSA 値の gray zone での PSA 単独群より成績が良かった. しかし, PSAD は PSA 値の gray zone での前立腺癌の診断の信頼性は低いとされ^{13,14)}, 最近では α_1 -antichymotrypsin や α_2 -macroglobulin との結合型 (complex PSA) と非結合型 (free PSA) の比や結合型と非結合型を合わせた total PSA と free PSA の比が前立腺癌の診断に有用との報告が多い^{15,16)} Systematic biopsy の正診率を高めるためには, directed biopsy が正確に行えるように TRUS の所見を正確に判読するトレーニングとともに, PSAD や total PSA と free PSA 比を参考にし, さらに症例を加えて検討する必要がある。

結 語

1. Systematic biopsy を80例施行し, 重篤な合併症はなかったが, 1例 (4.6%) の前立腺癌を見逃した。

2. PSA (Tandem-R kit) の PPV は 4.0 ng/ml 以下で33.3%, 4.1~10.0 ng/ml で23.3%, 10.1~20.0 ng/ml で50.0%, 20.0ng/ml を超える症例で78.9% (10.1 ng/ml 以上では63.6%) であり, 欧米の報告と同様の結果であった。

3. Systematic biopsy の適応は, PSA 値の gray zone において, DRE や PSA のみで決定するよりも, TRUS や PSAD を併用すれば不必要な生検を避け得る可能性が示唆された。

文 献

- Cooner WH: Screening for prostatic carcinoma-current concepts and methods. In: Advances in Urology volume 7. Edited by Lytton B, Catalona WJ, McGuire EJ, et al., pp77-91, Mosby-Yearbook Inc, Chicago, 1994
- Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol **145**: 907-923, 1991
- Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al.: PSA density (PSAD). Urol Clin North Am **20**: 653-663, 1993
- Hammerer P and Huland H: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evalution. J Urol **151**: 99-102, 1994
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al.: Random systematic versus directed ultrasound guided trasrectal core biopsies of the prostate. J Urol **142**: 71-75, 1989
- Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, et al.: Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. J Urol **155**: 605-606, 1996
- 神保裕之, 戸塚芳宏, 真下 透, ほか: 前立腺 Systematic biopsy の検討. 日泌尿会誌 **85**: 964-967, 1994
- 今井強一, 小倉治之, 一ノ瀬義雄, ほか: 6分割法による前立腺生検 (Six Sextant Biopsy) の検討. 日泌尿会誌 **85**: 460-465, 1994
- Egawa S, Uchida T, Kawakami T, et al.: Assessment of sextant biopsy of the prostate for detecting cancer prior to therapy in patients clinically diagnosed as benign prostatic hyperplasia. J Urol **2**: 110-115, 1995
- Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, et al.: Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography. J Urol **152**: 1520-1525, 1994
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol **151**: 1283-1290, 1994
- Crawford ED and DeAntoni EP: PSA as screening test for prostate cancer. Urol Clin North Am **20**: 637-646, 1993
- Cookson MS, Floyd MK, Ball TP, et al.: The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examination and intermediate prostate specific antigen levels. J Urol **154**: 1070-1073, 1995
- Vleeming R, DeCraen AJM, DeReijke TM, et al.: Does prostate-specific antigen density alter decision making on biopsy? Eur Urol **29**: 10-14, 1996
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, et al.: Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. J Urol **154**: 1090-1095, 1995
- Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, et al.: A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. J Urol **156**: 350-354, 1996.

(Recieved on October 11, 1996)
(Accepted on June 12, 1997)